

T5

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

REC'D 14 MAR 2000

WIPO PCT

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 982640wo Me/	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 23/12/1997

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C12N15/12

Anmelder

FORSSMANN, Wolf-Georg

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.</p>	
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 	

Datum der Einreichung des Antrags 12/07/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.03.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Heckl, K Tel. Nr. +49 89 2399 8430



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-9 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 eingegangen am 08/02/2000 mit Schreiben vom 08/02/2000

Zeichnungen, Blätter:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- die gesamte internationale Anmeldung.
- Ansprüche Nr. 1.6.9-11part.12.13.14part.15part.16-18.19part.

Begründung:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1.6.9-11part.12.13.14part.15part.16-18.19part sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1.6.9-11part.12.13.14part.15part.16-18.19part sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 2-4 taken together.5.7.8. 9-11part.14.15.19 all part.20
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 2-4 taken together.5.7.8. 9-11part.14.15.19 all part.20
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 2-4 taken together.5.7.8. 9-11part.14.15.19 all part.20
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

ad Sektion III

1. Ansprüche 1 und 6

1.1 Die Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1 und 6 sind strukturell allein durch die **Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen** charakterisiert. Dabei beansprucht Anspruch 1 Inhibitoren, die eine Domäne mit 4 Cysteinen aufweisen, Anspruch 6 solche mit 6 Cysteinen. Beide Ansprüche umfassen **jegliche Kombination von Aminosäuren zwischen den genannten Cysteinen solange dies zu einem Polypeptid mit der genannten Aktivität führt.**

Es ist aber weder der Beschreibung, noch dem genannten Stand der Technik zu entnehmen, nach welchen Regeln die Bereiche zwischen den Cysteinen aufzufüllen sind, um die beanspruchte Aktivität der Polypeptide sicherzustellen. Auch bleibt offen, ob außer den genannten Domänen noch weitere vorhanden sind, und ob allfällige weitere Teile der Polypeptide überhaupt erforderlich und wie diese zu gestalten wären (siehe zB. Anspruch 5, dem zufolge die Länge des Polypeptids über eintausend Aminosäuren betragen kann). Der Fachmann bleibt zur Lösung dieser Aufgabe ohne Unterstützung und müßte einen Erfolg seinem persönlichen Geschick oder Mißgeschick unterwerfen. Dies steht jedoch im klaren Widerspruch zu den Erfordernissen eines zumutbaren Aufwandes und einer vernünftigen Aussicht auf Erfolg. Die genannten Ansprüche müssen somit über den gesamten beanspruchten Bereich als unausführbar angesehen werden.

Dieser Mangel wird durch die Unteransprüche 2, 3 und 4 nur für die jeweils darin definierte Domäne behoben, sodaß sich auch keinem der Ansprüche 2-4 eine das gesamte Polypeptid betreffende, realisierbare technische Lehre entnehmen läßt.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

1.2 Erst Anspruch 5 definiert alle diese Domänen und führt somit - will der Fachmann der Beschreibung Glauben schenken - zu den genannten Inhibitoren. Dies würde auch auf eine Kombination der Lehre der Ansprüche 2-4 zutreffen.

2. Ansprüche 12 und 13 betreffen die Verwendung der Inhibitoren der Ansprüche 1-8 bzw. deren kodierender Nukleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von den im Anspruch 12 genannten Erkrankungen. Abgesehen von formalen Feststellungen dieser Art (siehe zB. Seite 6 der Beschreibung) enthält die Anmeldung keinen Nachweis über den tatsächlichen Effekt der genannten Polypeptide. Demnach muß die Ausführbarkeit der Ansprüche 12 und 13 bezweifelt werden. Dies trifft insbesondere aufgrund der Tatsache zu, daß die Ansprüche 1-4 und 6 auch nicht-natürlich vorkommende Polypeptide umfassen.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

3. Anspruch 18 betrifft die Verwendung von Antikörpern und Poly- oder Oligonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der in den Ansprüchen 1-8 genannten Verbindungen verbunden sind. Daß diese Verbindungen dafür geeignet sind, muß allerdings bezweifelt werden. Dies aus folgenden Gründen:
 - 3.1 Zunächst ist bei den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1-4 und 6 nicht ersichtlich, ob es sich um natürliche oder nicht-natürliche Polypeptide handelt. Bei der zweiten Kategorie von Inhibitoren kann eine "zu hohe Expression" gar nicht vorliegen. Damit macht auch die Lehre von Anspruch 18, soweit sich diese auf "eine zu hohe Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen" bezieht, keinen erkennbaren Sinn.
 - 3.2 Soweit sich die Lehre von Anspruch 18 auf die natürlich vorkommende Peptide der Ansprüche 5, 7 und 8 bezieht, muß festgestellt werden, daß jeglicher Nachweis einer erfolgreichen Behandlung sowohl mit Antikörpern als auch mit Nukleinsäuren fehlt. Um die Frage der ausreichenden Offenbarung prüfen zu können, wäre zumindest ein entsprechendes Ausführungsbeispiel erforderlich. Ein solches liegt jedoch nicht vor. Das einzige Beispiel betrifft ein Verfahren zur "Messung der Proteinase Inhibition durch HF7665" und steht in keinem Zusammenhang mit der geforderten Anwendbarkeit.

- 3.3 So muß festgehalten werden, daß dem Anspruch 18 insgesamt keine nachvollziehbare technische Lehre zu entnehmen ist. Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erforderlichen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieses Anspruchs abzugeben.
4. Damit erscheint auch die technische Lehre von Anspruch 16 (Diagnostikum) und Anspruch 17 (Arzneimittel) als nicht realisier- und prüfbar.
5. Dem Fachmann bleibt auch der Sinn von Anspruch 19, soweit sich dieser auf DNA/RNA bezieht, "die in der Transkription oder Translation...beteilig sind", verborgen. Dies trifft auch auf Antisense-RNAs von Anspruch 15 zu, die "gegebenenfalls die Expression...verhindern".
6. Die Ansprüche 9-11, 14, 15 und 19 können daher nur soweit einer vorläufigen Prüfung unterzogen werden, als sich diese auf durch detaillierte strukturelle Merkmale definierte Polypeptide oder deren Nukleinsäuren beziehen.
7. Zusammenfassend wird daher festgestellt, daß sich die vorläufige internationale Prüfung nicht auf die Ansprüche 1, 6, 12, 13, 16-18 (gesamt), sowie auf 9-11, 14, 15 und 19 (teilweise) richten kann. Die Ansprüche 2-4 werden nur gemeinsam der Prüfung unterzogen.

ad Sektion V

1. Neuheit (Art.33(2) PCT):

Die im Internationalen Recherchenbericht genannten Dokumente beschreiben Serin-Proteinase-Inhibitoren, die sich durch die Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen von den Serin-Proteinase-Inhibitoren der vorliegenden Anmeldung unterscheiden.

So gesehen, ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche, soweit diese der vorläufigen Prüfung unterzogen werden, neu.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art.33(3) PCT):

Die Analyse der erfinderischen Tätigkeit für die beanspruchten Serin-Proteinase-Inhibitoren beschränkt sich auf den Gegenstand der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8, sowie auf die sich darauf beziehenden Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20.

Der genannte Stand der Technik beschreibt bereits einige Serin-Proteinase-Inhibitoren, kann aber die durch die genannten Ansprüche definierten nicht nahelegen. Somit ist den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8 eine erfinderische Tätigkeit zuzuerkennen.

Dies gilt auch für die Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20 soweit sich diese auf die erfinderischen Ansprüche beziehen.

- 26 -

A n s p r ü c h e

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.
2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,	SEYRKSRKNGRLF,
DDFKKGERDGDFI,	SEFRDQVRNGTLI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRHRYVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,	TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGKMHGNK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,	TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
TRESDPVRGPDGKTHGNK.	

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

- 27 -

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R₁-C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C-R₂
R₁-C-DDPKKGERDGDFI-C-PDYYEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C-R₂
R₁-C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDRMHGNK-C-AL-C-R₂
R₁-C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKMHGNNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEYRKSRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDRMHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-DEFRRLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDRMHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C-R₂,
R₁-C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDRMHGNK-C-TM-C-R₂,

worin R₁ NH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R₂ COOH, CONH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
- er zwischen dem ersten und ~~dem~~^{einem} fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und ~~dem~~^{einem} sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

- 28 -

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körbergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Notsituationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

Abgeänderte Ansprüche

- 29 -

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

MEYERS, Hans-Wilhelm
VON KREISLER, SELTING & WERNER
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

AvK	Sg	W	Ur	H	HPL	ME	TW	JH	KB
13. MRZ 2000									
K	F 23.06.00 / 23.09.00								

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

09.03.00

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
982640wo Me/

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1997
--	---	--

Anmelder

FORSSMANN, Wolf-Georg

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung
beauftragten Behörde
Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter
Vullo, C
Tel. +49 89 2399-8061



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 982640wo Me/	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 23/12/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/12		
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/07/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.03.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Heckl, K Tel. Nr. +49 89 2399 8430



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-9 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 eingegangen am 08/02/2000 mit Schreiben vom 08/02/2000

Zeichnungen, Blätter:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.
 Ansprüche Nr. 1,6,9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part.

Begründung:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1,6,9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1,6,9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20	
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20	
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20	
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

ad Sektion III

1. Ansprüche 1 und 6

1.1 Die Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1 und 6 sind strukturell allein durch die **Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen** charakterisiert. Dabei beansprucht Anspruch 1 Inhibitoren, die eine Domäne mit 4 Cysteinen aufweisen, Anspruch 6 solche mit 6 Cysteinen. Beide Ansprüche umfassen **jegliche Kombination von Aminosäuren zwischen den genannten Cysteinen solange dies zu einem Polypeptid mit der genannten Aktivität führt.**

Es ist aber weder der Beschreibung, noch dem genannten Stand der Technik zu entnehmen, nach welchen Regeln die Bereiche zwischen den Cysteinen aufzufüllen sind, um die beanspruchte Aktivität der Polypeptide sicherzustellen. Auch bleibt offen, ob außer den genannten Domänen noch weitere vorhanden sind, und ob allfällige weitere Teile der Polypeptide überhaupt erforderlich und wie diese zu gestalten wären (siehe zB. Anspruch 5, dem zufolge die Länge des Polypeptids über eintausend Aminosäuren betragen kann). Der Fachmann bleibt zur Lösung dieser Aufgabe ohne Unterstützung und müßte einen Erfolg seinem persönlichen Geschick oder Mißgeschick unterwerfen. Dies steht jedoch im klaren Widerspruch zu den Erfordernissen eines zumutbaren Aufwandes und einer vernünftigen Aussicht auf Erfolg. Die genannten Ansprüche müssen somit über den gesamten beanspruchten Bereich als unausführbar angesehen werden.

Dieser Mangel wird durch die Unteransprüche 2, 3 und 4 nur für die jeweils darin definierte Domäne behoben, sodaß sich auch keinem der Ansprüche 2-4 eine das gesamte Polypeptid betreffende, realisierbare technische Lehre entnehmen läßt.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erforderlichen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

1.2 Erst Anspruch 5 definiert alle diese Domänen und führt somit - will der Fachmann der Beschreibung Glauben schenken - zu den genannten Inhibitoren. Dies würde auch auf eine Kombination der Lehre der Ansprüche 2-4 zutreffen.

2. Ansprüche 12 und 13 betreffen die Verwendung der Inhibitoren der Ansprüche 1-8 bzw. deren kodierender Nukleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von den im Anspruch 12 genannten Erkrankungen. Abgesehen von formalen Feststellungen dieser Art (siehe zB. Seite 6 der Beschreibung) enthält die Anmeldung keinen Nachweis über den tatsächlichen Effekt der genannten Polypeptide. Demnach muß die Ausführbarkeit der Ansprüche 12 und 13 bezweifelt werden. Dies trifft insbesondere aufgrund der Tatsache zu, daß die Ansprüche 1-4 und 6 auch nicht-natürlich vorkommende Polypeptide umfassen.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

3. Anspruch 18 betrifft die Verwendung von Antikörpern und Poly- oder Oligonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der in den Ansprüchen 1-8 genannten Verbindungen verbunden sind. Daß diese Verbindungen dafür geeignet sind, muß allerdings bezweifelt werden. Dies aus folgenden Gründen:

3.1 Zunächst ist bei den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1-4 und 6 nicht ersichtlich, ob es sich um natürliche oder nicht-natürliche Polypeptide handelt. Bei der zweiten Kategorie von Inhibitoren kann eine "zu hohe Expression" gar nicht vorliegen. Damit macht auch die Lehre von Anspruch 18, soweit sich diese auf "eine zu hohe Aktivität der erfindungsgemäßigen Verbindungen" bezieht, keinen erkennbaren Sinn.

3.2 Soweit sich die Lehre von Anspruch 18 auf die natürlich vorkommende Peptide der Ansprüche 5, 7 und 8 bezieht, muß festgestellt werden, daß jeglicher Nachweis einer erfolgreichen Behandlung sowohl mit Antikörpern als auch mit Nukleinsäuren fehlt. Um die Frage der ausreichenden Offenbarung prüfen zu können, wäre zumindest ein entsprechendes Ausführungsbeispiel erforderlich. Ein solches liegt jedoch nicht vor. Das einzige Beispiel betrifft ein Verfahren zur "Messung der Proteinase Inhibition durch HF7665" und steht in keinem Zusammenhang mit der geforderten Anwendbarkeit.

- 3.3 So muß festgehalten werden, daß dem Anspruch 18 insgesamt keine nachvollziehbare technische Lehre zu entnehmen ist. Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieses Anspruchs abzugeben.
4. Damit erscheint auch die technische Lehre von Anspruch 16 (Diagnostikum) und Anspruch 17 (Arzneimittel) als nicht realisier- und prüfbar.
5. Dem Fachmann bleibt auch der Sinn von Anspruch 19, soweit sich dieser auf DNA/RNA bezieht, "die in der Transkription oder Translation...beteilig sind", verborgen. Dies trifft auch auf Antisense-RNAs von Anspruch 15 zu, die "gegebenenfalls die Expression...verhindern".
6. Die Ansprüche 9-11, 14, 15 und 19 können daher nur soweit einer vorläufigen Prüfung unterzogen werden, als sich diese auf durch detaillierte strukturelle Merkmale definierte Polypeptide oder deren Nukleinsäuren beziehen.
7. Zusammenfassend wird daher festgestellt, daß sich die vorläufige internationale Prüfung nicht auf die Ansprüche 1, 6, 12, 13, 16-18 (gesamt), sowie auf 9-11, 14, 15 und 19 (teilweise) richten kann. Die Ansprüche 2-4 werden nur gemeinsam der Prüfung unterzogen.

ad Sektion V

1. Neuheit (Art.33(2) PCT):

Die im Internationalen Recherchenbericht genannten Dokumente beschreiben Serin-Proteinase-Inhibitoren, die sich durch die Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen von den Serin-Proteinase-Inhibitoren der vorliegenden Anmeldung unterscheiden.

So gesehen, ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche, soweit diese der vorläufigen Prüfung unterzogen werden, neu.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art.33(3) PCT):

Die Analyse der erfinderischen Tätigkeit für die beanspruchten Serin-Proteinase-Inhibitoren beschränkt sich auf den Gegenstand der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8, sowie auf die sich darauf beziehenden Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20.

Der genannte Stand der Technik beschreibt bereits einige Serin-Proteinase-Inhibitoren, kann aber die durch die genannten Ansprüche definierten nicht nahelegen. Somit ist den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8 eine erfinderische Tätigkeit zuzuerkennen.

Dies gilt auch für die Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20 soweit sich diese auf die erfinderischen Ansprüche beziehen.

09/582328

- 26 -

430 Rec'd PCT/PTO 23 JUN 2000

Ansprüche

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.
2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,	SEYRKS RKN GRLF,
DDFKKKGERDGDFI,	SEFRDQVRNGTLI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRH YVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,	TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGKMHGNK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,	TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSNNQ oder
TRESDPVRGPDGKTHGNK.	

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

- 27 -

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R₁-C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C-R₂
R₁-C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYYEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C-R₂
R₁-C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C-R₂
R₁-C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-NEYRKLVNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEYRKSRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-DEFRQLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C-R₂
R₁-C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C-R₂,

worin R₁ NH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R₂ COOH, CONH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
- er zwischen dem ersten und ~~dem~~^{einem} fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und ~~dem~~^{einem} sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

- 28 -

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Notsituationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemboliebildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

- 29 -

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

16x1
Translation
03/00

16-2
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

09/582329

(PCT Article 36 and Rule 70)

FEB
2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference 982640wo Me	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/08424	International filing date (day month year) 23 December 1998 (23.12.98)	Priority date (day month year) 23 December 1997 (23.12.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15 12, 15/11, C07K 14/81, 16/38, A61K 31/70, 38/57, 48/00, G01N 33/68, C07H 21/04		
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 July 1999 (12.07.99)	Date of completion of this report 09 March 2000 (09.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/08424

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments*)

the international application as originally filed.

the description, pages 1-9, as originally filed.

pages _____, filed with the demand.

pages _____, filed with the letter of _____.

pages _____, filed with the letter of _____.

the claims. Nos. _____, as originally filed.

Nos. _____, as amended under Article 19.

Nos. _____, filed with the demand.

Nos. 1-20, filed with the letter of 08 February 2000 (08.02.2000).

Nos. _____, filed with the letter of _____.

the drawings. sheets/fig 1-6, as originally filed.

sheets/fig _____, filed with the demand.

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____.

the claims. Nos. _____.

the drawings. sheets/fig _____.

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/08424

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 1,6,9-11 in part, 12,13,14 in part, 15 in part, 16-18,19 in part.

because:

the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify): _____

the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 1,6,9-11 part, 12,13,14 part, 15 part, 16-18 part, 19 part are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify): _____

See supplemental sheet.

the claims, or said claims Nos. 1,6,9-11 in part, 12,13,14 in part, 15 in part, 16-18,19 in part are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

1. Claims 1 and 6

1.1 The serine proteinase inhibitors of Claims 1 and 6 are structurally characterised only by the **number of amino acids located between the cysteines**. Claim 1 is directed to inhibitors having a domain with four cysteines, Claim 6 to inhibitors with six cysteines. Both claims include **any combination of amino acids between said cysteines, as long as it yields a polypeptide with the activity indicated**.

However, neither the description nor the cited prior art indicates what rules should be followed to fill the areas between the cysteines in order to ensure the claimed activity of the polypeptides. It also remains open whether further domains are also available besides the domains indicated, and whether all possible further parts of the polypeptide are at all required and how they should be designed (see, for example, Claim 5, according to which the polypeptide length can run to over one thousand amino acids). A person skilled in the art is not helped to solve this problem and must rely on his own skill to succeed. However, this clearly contradicts the requirements of acceptable effort and reasonable prospects of success. Consequently, said claims must be considered impracticable over the whole claimed scope.

This defect is corrected by dependent Claims 2, 3 and 4 only for the domain defined in each of them,

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

and therefore no practicable technical teaching regarding the whole polypeptide can be found in any of Claims 2-4.

Without a substantial basis, the Examining Authority also does not feel in a position to give a preliminary opinion on the novelty, inventive step and industrial applicability of these claims.

- 1.2 All these domains are defined for the first time only in Claim 5, which therefore leads to said inhibitors, insofar as a person skilled in the art can give credence to the description. This would also apply to a combination of the teachings of Claims 2-4.
2. Claims 12 and 13 concern the use of the inhibitors as per Claims 1-8 and of the nucleic acids that code therefor as per Claim 9 in order to produce a medicament for treating the diseases indicated in Claim 12. Apart from formal statements of this type (see, for example, page 6 of the description), the application does not provide any proof of the actual effect of said polypeptides. Consequently, the practicability of Claims 12 and 13 must be called into question, in particular owing to the fact that Claims 1-4 and 6 also comprise polypeptides that do not occur naturally.

Without a substantial basis, the Examining Authority also does not feel in a position to give

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

a preliminary opinion on the novelty, inventive step and industrial applicability of these claims.

3. Claim 18 concerns the use of antibodies and poly- or oligonucleotides for producing a medicament for treating diseases associated with too high an expression of the compounds mentioned in Claims 1-8. However, there is reason to doubt that these compounds are suitable therefor, for the following reasons:
 - 3.1 Firstly, it is not clear whether the serine proteinase inhibitors of Claims 1-4 and 6 are natural or non-natural polypeptides. In the second category of inhibitors, "too high an expression" is not at all possible. Consequently, the teaching of Claim 18, insofar as it concerns "too high an activity of the compounds according to the invention", cannot be perceived to make any sense.
 - 3.2 Insofar as the teaching of Claim 18 concerns the naturally occurring peptides as per Claims 5, 7 and 8, it must be noted that no proof is provided of a successful treatment, either with antibodies or with nucleic acids. At least one corresponding embodiment would be required in order to enable the question of sufficient disclosure to be examined. However, such an embodiment is not available. The only example concerns a method for "measuring proteinase inhibition by HF7665" and is not related to the required applicability.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

3.3 It must therefore be noted that no reproducible technical teaching can be found in the whole of Claim 18. Without a substantial basis, the Examining Authority also does not feel in a position to give a preliminary opinion on the novelty, inventive step and industrial applicability of this claim.

4. Consequently, it does not appear possible to implement and examine the technical teaching of Claim 16 (diagnostic agent) and Claim 17 (medicament) either.

5. The meaning of Claim 13, insofar as it concerns DNA/RNA "that participate... in transcription or translation", also remains mysterious to a person skilled in the art. This also applies to the antisense-RNAs as per Claim 15, which "may hinder... expression".

6. Claims 9-11, 14, 15 and 19 can therefore be submitted to preliminary examination only insofar as they concern polypeptides or their nucleic acids defined by detailed structural features.

7. In short, therefore, it is noted that the international preliminary examination cannot concern Claims 1, 6, 12, 13 and 16-18 (in their totality), nor Claims 9-11, 14, 15 and 19 (in part). The examination concerns Claims 2-4 only when taken together.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/08424V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:
citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-4 taken together, 5,7,8,9-11 in part, 14,15,19 all parts, 20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	2-4 taken together, 5,7,8,9-11 in part, 14,15,19 all parts, 20	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	2-4 taken together, 5,7,8,9-11 in part, 14,15,19 all parts, 20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Novelty (PCT Article 33(2)):

The international search report citations describe serine proteinase inhibitors that differ from the serine proteinase inhibitors of the present application by the number of amino acids located between the cysteines.

In that respect, the subject matter of the present claims is novel, insofar as it can be submitted to preliminary examination.

2. Inventive step (PCT Article 33(3)):

The analysis of the inventive step of the claimed serine proteinase inhibitors is limited to the subject matter of Claims 2-4 (taken together), 5, 7 and 8, and also to Claims 9-11, 14, 15, 19 and 20, which refer to the former claims.

Said prior art already describes some serine proteinase inhibitors but cannot suggest those defined by said claims. Consequently, an inventive step should be recognised in the serine proteinase

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/08424

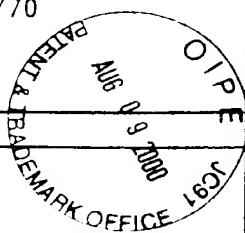
inhibitors as per Claims 2-4 (taken together), and 5, 7 and 8.

This also applies to Claims 9-11, 14, 15, 19 and 20, insofar as they refer to the inventive claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	national Application No
PCT/EP 98/08424	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70 A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07K C12N A61K G01N C07H					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25 January 1989 see claims; examples				1, 9, 10, 12, 14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ;ANDERSON STEPHEN (US)) 19 January 1995 see SeqID 13 see claims; figures 1-3; examples				1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1 May 1997 see claims; figures				1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.					
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
25 May 1999			02/06/1999		
Name and mailing address of the ISA			Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016			Fuhr, C		



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0300459 A	25-01-1989	JP	1027473 A	30-01-1989
WO 9502055 A	19-01-1995	AU	7257994 A	06-02-1995
WO 9715670 A	01-05-1997	AU	7476296 A	15-05-1997

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C. 20231
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

In its capacity as elected Office

Date of mailing (day month year) 25 August 1999 (25.08.99)	Priority date (day month year) 23 December 1997 (23.12.97)
International application No. PCT/EP98/08424	Applicant's or agent's file reference 982640wo Me
International filing date (day month year) 23 December 1998 (23.12.98)	
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

 in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

12 July 1999 (12.07.99)

 in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Patent Cooperation Treaty A. Karkachi
Faxsimile No.: (41-22) 740 14 35	Telephone No.: (41-22) 740 58 58

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 982640wo Me	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA.220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/08424	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1997
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

wie vom Anmelder vorgeschlagen

keine der Abb.

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08424

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Serin-Protease-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Serin-Protease-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen enthält, wobei sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet, sich zwischen dem zweiten und dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet und sich zwischen dem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet. Die Serin-Protease-Inhibitoren können für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z.B. akuter oder chronischer Cervixentzündungen oder Tonsillitis verwandt werden sowie für die Prophylaxe der Lungenemphysembildung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/08424

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70
A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpruststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C12N A61K G01N C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestpruststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25. Januar 1989 siehe Ansprüche; Beispiele ---	1, 9, 10, 12, 14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ;ANDERSON STEPHEN (US)) 19. Januar 1995 siehe SeqID 13 siehe Ansprüche; Abbildungen 1-3; Beispiele ---	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1. Mai 1997 siehe Ansprüche; Abbildungen -----	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenlegung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. Mai 1999

02/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08424

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0300459	A	25-01-1989	JP	1027473 A		30-01-1989
WO 9502055	A	19-01-1995	AU	7257994 A		06-02-1995
WO 9715670	A	01-05-1997	AU	7476296 A		15-05-1997

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

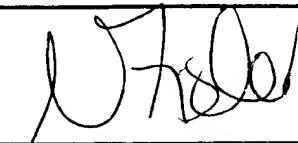
Av Sg W Da Hi HP JME TW JH K

22. MARZ 1999

Date of mailing (day/month/year) 12 March 1999 (12.03.99)	
Applicant's or agent's file reference 982640wo Me	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP98/08424	International filing date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 December 1997 (23.12.97)
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
23 Dec 1997 (23.12.97)	197 57 572.2	DE	24 Febr 1999 (24.02.99)
08 Janu 1998 (08.01.98)	198 00 363.3	DE	24 Febr 1999 (24.02.99)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer N. Fischer Telephone No. (41-22) 338.83.38	
--	---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

A	V	S	G	W	D	A	H	I	P	J	M	E	T	W	J	H	K
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

16. JUL. 1999

F, 22.06.00/23.04.02

Date of mailing (day/month/year)

08 July 1999 (08.07.99)

Applicant's or agent's file reference

982640wo Me

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP98/08424

International filing date (day/month/year)

23 December 1998 (23.12.98)

Priority date (day/month/year)

23 December 1997 (23.12.97)

Applicant

FORSSMANN, Wolf-Georg et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
EP,JP,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 08 July 1999 (08.07.99) under No. WO 99/33974

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Continuation of Form PCT/IB/308

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

Date of mailing (day/month/year) 08 July 1999 (08.07.99)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 982640wo Me	International application No. PCT/EP98/08424

The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 96/17153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C12N15/15 C07K19/00 C07K14/81 C12N9/54 C12N1/21
C11D3/386

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 00418 A (GENENCOR INT) 7 January 1993	1-8, 10-17, 19-21
X	see the whole document ---	12
Y	WO 92 03529 A (NOVONORDISK AS) 5 March 1992	1-7,9, 11-16, 18-21
X	see the whole document ---	12 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- '&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

24 February 1997

Date of mailing of the international search report

11.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van der Schaaij, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 96/17153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US WITTEMAN, AGNES M. ET AL: "Food allergens in house dust" XP002025987 see abstract & INT. ARCH. ALLERGY IMMUNOL. (1995), VOLUME DATE 1995, 107(4), 566-8 CODEN: IAAIEG;ISSN: 1018-2438, 1995, ---	1-21
Y	DATABASE MEDLINE Accession no. 88088388, 1988 D. BERNSTEIN ET AL: "Clinical and immunological studies among egg-processing workers with occupational asthma" XP002025988 see abstract & JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 80, no. 6, December 1987, pages 791-797, ---	1-21
Y	PROTEIN ENGINEERING, vol. 8, no. 1, 1 January 1995, pages 45-52, XP000500392 SZARDENINGS M ET AL: "HIGHLY EFFECTIVE PROTEASE INHIBITORS FROM VARIANTS OF HUMAN PANCREATIC SECRETORY TRYPSIN INHIBITOR (HPSTI): AN ASSESSMENT OF 3-D STRUCTURE-BASED PROTEIN DESIGN" see the whole document especially page 45, right column, paragraph 2 ---	1-21
Y	WO 91 00912 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 24 January 1991 see the whole document especially page 17, lines 15-22 ---	1-21
Y	JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, vol. 109, no. 3, 1 March 1991, pages 377-382, XP000145568 SHUICHI KOJIMA ET AL: "INHIBITION OF SUBTILISIN BPN' BY REACTION SITE P1 MUTANTS OF STREPTOMYCES SUBTILISIN INHIBITOR" see the whole document ---	9,18
1		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 96/17153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 83, 1986, WASHINGTON US, pages 6692-6696, XP002019052 R. THOMPSON AND K. OHLSSON: "Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor..." see figure 7</p> <p>---</p>	7
A	<p>WO 95 17885 A (UNIV RUTGERS ;ANDERSON STEPHEN (US); RYAN RAYMOND (US)) 6 July 1995 see page 6-8</p> <p>-----</p>	

1. INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 96/17153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9300418 A	07-01-93	US 5178789 A CA 2111970 A EP 0591445 A JP 7501350 T	12-01-93 07-01-93 13-04-94 09-02-95
WO 9203529 A	05-03-92	DE 69101557 D DE 69101557 T EP 0544777 A ES 2062812 T JP 6500142 T	05-05-94 14-07-94 09-06-93 16-12-94 06-01-94
WO 9100912 A	24-01-91	NONE	
WO 9517885 A	06-07-95	US 5550213 A AU 1515295 A	27-08-96 17-07-95

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/12, 15/11, C07K 14/81, 16/38, A61K 31/70, 38/57, 48/00, G01N 33/68, C07H 21/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/33974 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juli 1999 (08.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08424		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 197 57 572.2 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 00 363.3 8. Januar 1998 (08.01.98) DE			
(71)(72) Anmelder und Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jürgen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE). STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyers Weg 25, D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter [DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE).			
(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).			

(54) Title: SERINE PROTEINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN

(57) Abstract

The invention relates to a serine proteinase inhibitor, characterised in that it has a domain with four cysteines, with a sequence of 13 amino acids located between the first cysteine and the second cysteine, a sequence of 18 amino acids located between the second cysteine and the third cysteine and a sequence of 2 amino acids located between the third cysteine and the fourth cysteine. The inventive serine proteinase inhibitors can be used for treating inflammatory diseases such as acute or chronic cervical inflammations or tonsillitis, and for preventing pulmonary emphysema.

(57) Zusammenfassung

Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen enthält, wobei sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet, sich zwischen dem zweiten und dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet und sich zwischen dem dritten und vierter Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet. Die Serin-Proteinase-Inhibitoren können für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z.B. akuter oder chronischer Cervixentzündungen oder Tonsillitis verwendet werden sowie für die Prophylaxe der Lungenemphysembildung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteininasen. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzyms in die aktive Form wie bei der

- 2 -

Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteininasen werden diese in die Klassen der Serin-Proteininasen (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteininasen (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteininasen (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteininasen (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteininasen Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteininasen und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kuschner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteininasen verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte

- 3 -

Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem besteht darin, weitere Inhibitoren von Serin-Proteinasen zur Verfügung zu stellen. Des weiteren sollten die für die erfindungsgemäßen Inhibitoren kodierenden Gene bzw. cDNA zur Verfügung gestellt werden.

Spezifisches Merkmal der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren ist, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Bevorzugterweise befindet sich zwischen einem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren und/oder zwischen einem zweiten und einem dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren und/oder zwischen einem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren.

Es wird insbesondere bevorzugt, daß die Sequenz zwischen einem ersten und zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,
DDFKKGERDGDFI,
SAFRPFVRNGRLG,
KEYEKQVRNGRLF,
SQYQNQAKNGILF,
NEYRKLVRNGKLA,

SEYRKSRKNGRLF,
SEFRDQVRNGTLI,
SEYRHYVRNGRLP,
DEFRRLLQNGKLF,
AEYREQMKNGRLS oder
DEFRSQMKNGKLI

und/oder die Sequenz zwischen einem zweiten und dritten Cystein ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK, TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK, TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGKMHGNK, TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL, TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDGKVHGNT, TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
TRESDPVRGPDGKTHGNK

und/oder die Sequenz zwischen einem dritten und vierten Cystein ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

Besonders bevorzugt wird, daß der erfindungsgemäße Serin-Proteinase-Inhibitor einer der Formeln

R₁-C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C-R₂
R₁-C-DDFKKGERDGFI-C-PDYYEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C-R₂
R₁-C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGKMHGNK-C-AL-C-R₂
R₁-C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-NEYRKLVNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEYRKSRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C-R₂,
R₁-C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C-R₂,

worin R₁ NH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R₂ COOH, CONH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist, entspricht.

Es ist weiterhin bevorzugt, daß die Serin-Proteinase ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder

- 5 -

dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Bevorzugte Vertreter der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren sind die Verbindungen HF 6479 und HF 7665 sowie Fragmente der Proteine VAKTI-1 und VAKTI-2 gemäß den Figuren 1 und 2.

Aus den Figuren 1 bis 3 lassen sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

Die erfindungsgemäße Verbindung HF 3479 weist eine Masse von 6.479 Dalton auf, diejenige von HF 7665 beträgt 7.665 Dalton, beide wurden aus Hämofiltrat aufgereinigt.

Erfindungsgemäß beansprucht wird auch eine cDNA, kodierend für die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere eine cDNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Figuren 1 bis 2.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren

vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechsel-einflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide, insbesondere VAKTI-I und VAKTI-II, können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotid-synthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Des Weiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszustalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin

und umgekehrt, Serin gegen Trionin und umgekehrt. Konervative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Theonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Peptide wird durch das folgende Beispiel erläutert.

Beispiel

Messung der Proteinase Inhibition durch HF 7665

Meßansatz:

84 μ l	Meßpuffer (0,1 M HEPES, pH 7.5; 0,5 M NaCl ₂)
1 μ l	Trypsin (1 mg/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl ₂)
5 μ l	L-BABNA (6 mg/ml N^{α} -Benzoyl-L-Arginine-p-Nitroanilide Hydrochloride)
10 μ l	Proteinase-Inhibitor (10 μ M bzw. 75 μ g/ml HF 7665 in H ₂ O).

Die Reaktion wurde durch Zugabe des chromogenen Substrates gestartet und der Substratumsatz mittels Photometer bei $\lambda = 405$ nm verfolgt. Nach ca. fünf Minuten wurden 10 μ l Proteinase-Inhibitor bzw. entsprechende Kontrollen dazugegeben und der weitere Extinktionsverlauf beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, daß HF 7665 in einer Endkonzentration von ca. 1 μ M bzw. 7,5 μ g/ml einen inhibitorischen Effekt auf Trypsin besitzt. Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen an BSA (7,5 μ g/ml) und Acetonitril/TFA (0,8% ACN/0,001% TFA) zeigten keine Trypsininhibierung. Weiterhin konnte kein inhibitorischer Effekt von HF 7665 auf Chymotrypsin bei einem ähnlichen Test beobachtet werden.

Figur 3 zeigt, daß sich nach Zugabe von HF 7665 der Substratumsatz durch Trypsininhibierung um ca. 30% vermindert.

A n s p r ü c h e

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.
2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,	SEYRKSRKNGRLF,
DDFKKGERDGDFI,	SEFRDQVRNGTLI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRHYVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,	TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDRGMHGNK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,	TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
TRESDPVRGPDRGMHGNK.	

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R₁-C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C-R₂
R₁-C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYYEAVCGTDGKYDNR-C-AL-C-R₂
R₁-C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C-R₂
R₁-C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
R₁-C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEYRKSRSRNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C-R₂
R₁-C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
R₁-C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C-R₂
R₁-C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C-R₂,

worin R₁ NH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R₂ COOH, CONH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
- er zwischen dem ersten und dem fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und dem sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Notsituationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitor-Mangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

1 / 6

Figur 1 VAKTI-1 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG CAT GGA GTG GAC CTG TAG GCG ACT TGC ATC GTC TTC AAC ATG AAG ATA GCC	M K I A
10 19 28 37 46 55	

MEMC
HF6479

T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S	I	K	N	
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT	AAG	AAT		
64		73			82				91				100				109				

MEMC-1						CHEF-1													
E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L	F	C
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG	TTC	TGT
124		133				142			151			160			169				

← CHEF-14 →
 ← CHEF-11 →
 ← CHEF-2 →
 P Q D K K F F Q S L D G I M F I N K C A
 CCC CAG GAT AAG AAA TTT TTT CAA AGT CTT GAT GGA ATA ATG TTC ATC AAT AAA TGT GCC
 184 193 202 211 220 229

←-----CHEF-2----- HF6479 <---|
 T C K M I L E K E A K S Q ! K R A R H L A
 ACG TGC AAA ATG ATA CTG GAA AAA GAA GCA AAA TCA CAG AAG AGG GCC AGG CAT TTA GCA
 244 253 262 271 280 289

R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K	G	E
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA	GGA	GAA
304		313			322			331				340			349				

R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D	G	K
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ACA	GAT	GGG	AAA
364		373			382				391				400			409			

T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q	I	G
ACA	TAT	GAC	AAC	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCG	AAA	ACC	GGG	TCC	CAA	ATT	GGT
424		433			442				451			460			469				

V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	V	R	S	I	V	S
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GTG	AGG	TCA	ATT	GTC	AGC
484	493				502			511				520			529				

L	M	G	N	T	G	R	L	T	S	N	S	K	STOP						
CTG	ATG	GGA	AAT	ACT	GGG	AGG	CTA	ACT	TCA	AAT	AGT	AAG	TAG	GTG	CTG	TCC	TCT	TCC	TTC
544		553			562				571				580			589			

TTA GGT GGG AGC CTT GGA AGG AAT TAA TTC TTG CTT TAT GTG AAA TGG AAT ACC CAG TTA
604 613 622 631 640 649

CTG	CCC	ACT	AAT	ATG	AAA	AAG	CTA	ATT	ATA	GTC	TCT	GAA	ACT	GGA	TCA	GAT	TAC	TTT	GGT
664		673		682							691		700				709		

GGT TAA GAT CTT TCA ATC TAT TGC TGC TTT GTA T
724 733 742 749

2 / 6

VAKTI-2 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	ATG	AAG	ATA	GCC
10	19	28	37	46	55												

T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S	I	K	N
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT	AAG	AAT	
64	73	82	91	100	109															

Repeat 1

E	D	O	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L	F	C	
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG	TTC	TGT	
124		133			142				151			160				169				

P	Q	D	K	K	F	F	Q	S	L	D	G	I	M	F	I	N	K	C	A
CCC	CAG	GAT	AAG	AAA	TTT	TTT	CAA	AGT	CTT	GAT	GGA	ATA	ATG	TTC	ATC	AAT	AAA	TGT	GCC
184		193			202			211					220			229			

*	HF	6479	<--																	
T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	I	K	R	A	R	H	L	A
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CAT	TTA	GCA	
244		253			262			271			280			289						

Typische Kazal-Domäne

R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K	G	E	
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA	GGA	GAA	
304		313			322			331				340			349					

R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D	G	K
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ACA	GAT	GGG	AAA
364		373			382			391			400			409					

!	#	*	*																
T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q	I	G
ACA	TAT	GAC	AAC	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCG	AAA	ACC	GGG	TCC	CAA	ATT	GGT
424		433			442			451			460			469					

Repeat 2

V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S	A	F
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	GTA	TGC	AGT	GCT	TTT
484		493			502			511			520			529					

R	P	F	V	R	N	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V	L	G
CGG	CCC	TTT	GTT	AGA	AAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ACA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GTT	CTT	GGT
544		553			562			571			580			589					

P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L	K	E
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TTA	AAA	GAA
604		613			622			631			640			649					

A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K	D	F
GCT	GAA	AAT	GCC	AAG	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAG	GAT	TTT
664		673			682			691			700			709					

C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E	S	D
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAG	AGT	GAT
724		733			742			751			760			769					

P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A	E	I
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GCT	GAA	ATT
784		793			802			811			820			829					

F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K	A	E
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AAA	GCT	GAA
844		853			862			871			880			889					

3 / 6

Repeat 4

E	K	T	K	V	K	R	E	I	V	K	L	C	S	Q	Y	Q	N	Q	A
GAA	AAA	ACT	AAA	GTT	AAA	AGA	GAA	ATT	GTG	AAA	CTC	TGC	AGT	CAA	TAT	CAA	AAT	CAG	GCA
904		913			922					931				940			949		

K	N	G	I	L	F	C	T	R	E	N	D	P	I	R	G	P	D	G	K
AAG	AAT	GGA	ATA	CTT	TTC	TGT	ACC	AGA	GAA	AAT	GAC	CCT	ATT	CGT	GGT	CCA	GAT	GGG	AAA
964		973			982					991			1000			1009			
M	H	G	N	L	C	S	M	C	Q	V	Y	F	Q	A	E	N	E	E	K
ATG	CAT	GCG	AAC	TTG	TGT	TCC	ATG	TGT	CAA	GTC	TAC	TTC	CAA	GCA	GAA	AAT	GAA	GAA	AAG
1024		1033			1042					1051			1060			1069			

| → HF 7665

K	K	A	E	A	R	A	R	N	K	R	I	E	S	G	K	A	T	S	Y	A
AAA	AAG	GCT	GAA	GCA	CGA	GCT	AGA	AAC	AAA	AGA	GAA	TCT	GGA	AAA	GCA	ACC	TCA	TAT	GCA	
1084		1093			1102					1111			1120			1129				

Repeat 5

E	L	C	N	E	Y	R	K	L	V	R	N	G	K	L	A	C	T	R	E
GAG	CTT	TGC	AAT	GAA	TAT	CGA	AAG	CTT	GTG	AGG	AAC	GGA	AAA	CTT	GCT	TGC	ACC	AGA	GAG
1144		1153			1162					1171			1180			1189			
N	D	P	I	Q	G	P	D	G	K	V	H	G	N	T	C	S	M	C	E
AAC	GAT	CCT	ATT	CAG	GGC	CCA	GAT	GGG	AAA	GTG	CAC	GGC	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAG
1204		1213			1222					1231			1240			1249			

HF 7665 <—|

V	F	F	Q	A	E	E	E	E	K	K	K	K	E	G	E	S	R	N	I	K
GTT	TTT	TTC	CAA	GCA	GAA	GAA	GAA	AAG	AAA	AAG	AAG	AAG	GAA	GGC	GAA	TCA	AGA	AAC	AAA	
1264		1273			1282					1291			1300			1309				

Repeat 6

R	Q	S	K	S	T	A	S	F	E	E	L	C	S	E	Y	R	K	S	R	
AGA	CAA	TCT	AAG	AGT	ACA	GCT	TCC	TTT	GAG	GAG	TTG	TGT	AGT	GAA	TAC	CGC	AAA	TCC	AGG	
1324		1333			1342					1351			1360			1369				
K	N	G	R	L	F	C	T	R	E	N	D	P	I	Q	G	P	D	G	K	
AAA	AAC	GGA	CGG	CTT	TTT	TGC	ACC	AGA	GAG	AAT	GAC	CCC	ATC	CAG	GGC	CCA	GAT	GGG	AAA	
1384		1393			1402					1411			1420			1429				
M	H	G	N	T	C	S	M	C	E	A	F	F	Q	Q	E	E	R	A	R	
ATG	CAT	GCG	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAG	GCC	TTC	TTT	CAA	CAA	GAA	GAA	AGA	GCA	AGA	
1444		1453			1462					1471			1480			1489				

Repeat 7

A	K	A	K	R	E	A	A	K	E	I	C	S	E	F	R	D	Q	V	R	
GCA	AAG	GCT	AAA	AGA	GAA	GCT	GCA	AAG	GAA	ATC	TGC	AGT	GAA	TTT	CGG	GAC	CAA	GTG	AGG	
1504		1513			1522					1531			1540			1549				
N	G	T	L	I	C	T	R	E	H	N	P	V	R	G	P	D	G	K	M	
AAT	GGA	ACA	CTT	ATA	TGC	ACC	AGG	GAG	CAT	AAT	CCT	GTC	CGT	GGA	CCA	GAT	GGC	AAA	ATG	
1564		1573			1582					1591			1600			1609				

H	G	N	K	C	A	M	C	A	S	V	F	K	L	E	E	E	E	K	K	
CAT	GGA	AAC	AAG	TGT	GCC	ATG	TGT	GCC	AGT	GTG	TTC	AAA	CTT	GAA	GAA	GAA	GAG	AAG	AAA	
1624		1633			1642					1651			1660			1669				

N	D	K	E	E	K	G	K	V	E	A	E	K	V	K	R	E	A	V	Q	
AAT	GAT	AAA	GAA	GAA	AAA	GGG	AAA	GTT	GAG	GCT	GAA	AAA	GTT	AAG	AGA	GAA	GCA	GTT	CAG	
1684		1693			1702					1711			1720			1729				

Repeat 8

E	L	C	S	E	Y	R	H	Y	V	R	N	G	R	L	P	C	T	R	E	
GAG	CTG	TGC	AGT	GAA	TAT	CGT	CAT	TAT	GTG	AGG	AAT	GGA	CGA	CTC	CCC	TGT	ACC	AGA	GAG	
1744		1753			1762					1771			1780			1789				

4 / 6

N	D	P	I	E	G	L	D	G	K	I	H	G	N	T	C	S	M	C	E
AAT	GAT	CCT	ATT	GAG	GGT	CTA	GAT	GGG	AAA	ATC	CAC	GGC	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAA
1804	1813	1822	1831	1840	1849														

A	F	F	Q	Q	E	A	K	E	K	E	R	A	E	P	R	A	K	V	K
GCC	TTC	TTC	CAG	CAA	GAA	GCA	AAA	GAA	AAA	GAA	AGA	GCT	GAA	CCC	AGA	GCA	AAA	GTC	AAA
1864	1873	1882	1891	1900	1909														

Repeat 9

R	E	A	E	K	E	T	C	D	E	F	R	R	L	L	Q	N	G	K	L
AGA	GAA	GCT	GAA	AAG	GAG	ACA	TGC	GAT	AAA	CGG	AGA	CTT	TTG	CAA	AAT	GGA	AAA	CTT	
1924	1933	1942	1951	1960	1969														

F	C	T	R	E	N	D	P	V	R	G	P	D	G	K	T	H	G	N	K
TTC	TGC	ACA	AGA	GAA	AAT	GAT	CCT	GTG	CGT	GGC	CCA	GAT	GGC	AAG	ACC	CAT	GGC	AAC	AAG
1984	1993	2002	2011	2020	2029														

#	*	*	*	C	A	M	C	K	A	V	F	Q	K	E	N	E	E	R	K	R	K	E	E		
TGT	GCC	ATG	TGT	AAG	GCA	GTC	TTC	CAG	AAA	GAA	AAT	GAG	GAA	AGA	AAG	AGG	AAA	GAA	GAG	2044	2053	2062	2071	2080	2089

E	D	Q	R	N	A	A	G	H	G	S	S	G	G	G	G	N	T	Q	
GAA	GAT	CAG	AGA	AAT	GCT	GCA	GGA	CAT	GGT	TCC	AGT	GGT	GGA	GGA	GGA	GGAA	AAC	ACT	CAG
2104	2113	2122	2131	2140	2149														

Repeat 10

*	*	*	*	D	E	C	A	E	Y	R	E	Q	M	K	N	G	R	L	S	C	T	R	E		
GAC	GAA	TGT	GCT	GAG	TAT	CGG	GAA	CAA	ATG	AAA	AAT	GGA	AGA	CTC	AGC	TGT	ACT	CGG	GAG	2164	2173	2182	2191	2200	2209

S	D	P	V	R	D	A	D	G	K	S	Y	N	N	O	C	T	M	C	K						
AGT	GAT	CCT	GTA	CGT	GAT	GCT	GAT	GGC	AAA	TCG	TAC	AAC	AAT	CAG	TGT	ACC	ATG	TGT	AAA	2224	2233	2242	2251	2260	2269

A	K	L	E	R	E	A	E	R	K	N	E	Y	S	R	S	R	S	N	G						
GCA	AAA	TTG	GAA	AGA	GAA	GCA	GAG	AGA	AAA	AAT	GAG	TAT	TCT	CGC	TCC	AGA	TCA	AAT	GGG	2284	2293	2302	2311	2320	2329

Repeat 11

*	*	*	*	T	G	S	E	S	G	K	D	T	C	D	E	F	R	S	Q	M	K	N	G		
ACT	GGA	TCA	GAA	TCA	GGG	AAG	GAT	ACA	TGT	GAT	GAG	TTT	AGA	AGC	CAA	ATG	AAA	AAT	GGA	2344	2353	2362	2371	2380	2389

#	*	*	*	K	L	I	C	T	R	E	S	D	P	V	R	G	P	D	G	K	T	H	G		
AAA	CTT	ATC	TGC	ACT	CGA	GAA	AGT	GAC	CCT	GTC	CGG	GGT	CCA	GAT	GGC	AAG	ACA	CAT	GGT	2404	2413	2422	2431	2440	2449

#	*	*	*	N	K	C	T	M	C	K	E	K	L	E	R	E	A	A	E	K	K	R	K			
AAT	AAG	TGT	ACT	ATG	TGT	AAG	GAA	AAA	CTG	GAA	AGG	GAA	GCA	GCT	GAA	AAA	AAA	AAA	AGA	AAG	2464	2473	2482	2491	2500	2509

R	M	K	T	G	A	I	Q	E	K	G	A	I	Q	E	K	G	A	M	T						
AGG	ATG	AAG	ACA	GGA	GCA	ATA	CAG	GAG	AAA	GGA	GCA	ATA	CAG	GAG	AAA	GGA	GCA	ATG	ACA	2524	2533	2542	2551	2560	2569

K	R	I	C	V	V	N	F	E	A	C	R	E	M	E	S	L	S	A	P						
AAG	AGG	ATC	TGT	GTC	GTG	AAT	TTC	GAA	GCA	TGC	AGA	GAA	ATG	GAA	AGC	TTA	TCT	GCA	CCA	2584	2593	2602	2611	2620	2629

5 / 6

E	K	I	T	L	F	E	A	H	M	A	R	C	T	S	I	N	V	L	C
GAG	AAA	ATA	ACC	CTG	TTC	GAG	GCC	CAT	ATG	GCA	AGA	TGC	ACA	TCA	ATA	AAT	GTG	CTA	TGT
2644				2653			2662			2671			2680			2689			

V	R	A	S	L	I	E	K	L	M	K	E	K	R	K	M	K	R	N	Q
GTC	AGA	GCA	TCT	TTG	ATC	GAG	AAG	CTA	ATG	AAA	GAA	AAA	AGA	AAG	ATG	AAG	AGA	AAT	CAA
2704				2713			2722			2731			2740			2749			

V	A	S	P	Q	I	M	Q	R	M	S	A	V	N	F	E	T	I	STOP	
GTA	GCA	AGC	CCT	CAA	ATA	ATG	CAA	AGG	ATG	AGT	GCA	GTG	AAT	TTC	GAA	ACT	ATA	TAA	GGA
2764				2773			2782			2791			2800			2809			

ACA	ATG	AAC	TCA	TCT	GCC	CTA	GAG	AGA	ATG	ACC	CAG	TGC	ACG	GTG	CTG	ATG	GAA	AGT	TCT
2824				2833			2842			2851			2860			2869			

ATA	CAA	ACA	AGT	GCT	ACA	TGT	GCA	GAG	CTG	TCT	TTC	TAA	CAG	AAG	CTT	TGG	AAA	GGG	CAA
2884				2893			2902			2911			2920			2929			

AGC	TTC	AAG	AAA	AAC	CAT	CCC	ATG	TTA	GAG	CTT	CTC	AAG	AGG	AAG	ACA	GCC	CAG	ACT	CTT
2944				2953			2962			2971			2980			2989			

TCA	GTT	CTC	TGG	ATT	CTG	AGA	TGT	GCA	AAG	ACT	ACC	GAG	TAT	TGC	CCA	GGA	TAG	GCT	ATC
3004				3013			3022			3031			3040			3049			

TTT	GTC	CAA	AGG	ATT	TAA	AGC	CTG	TCT	GTG	GTG	ACG	ATG	GCC	AAA	CCT	ACA	ACA	ATC	CTT
3064				3073			3082			3091			3100			3109			

GCA	TGC	TCT	GTC	ATG	AAA	ACC	TGA	TAC	GCC	AAA	CAA	ATA	CAC	ACA	TCC	GCA	GTA	CAG	GGA
3124				3133			3142			3151			3160			3169			

AGT	GTG	AGG	AGA	GCA	GCA	CCC	CAG	GAA	CCA	CCG	CAG	CCA	GCA	TGC	CCC	CGT	TTG	ACG	AAT
3184				3193			3202			3211			3220			3229			

GAC	AGG	AAG	ATT	GTT	GAA	AGC	CAT	GAG	GGA	AAA	AAT	AAA	CCC	CAG	TTT	TGA	ATC	ACC	TAC
3244				3253			3262			3271			3280			3289			

CTT	CAC	CAT	CTG	TAT	ATA	CAA	AGA	ATT	TTT	CGG	AGC	TTG	TTT	TAT	TTG	CTA	TAG	AAA	ACA
3304				3313			3322			3331			3340			3349			

ATA	CAG	AGC	TTT	TGG	GAA	TGG	AAT	CAC	TGA	TTT	TCA	GTC	TTT	TCC	ATT	TCT	TC	CTA	CTA
3364				3373			3382			3391			3400			3409			

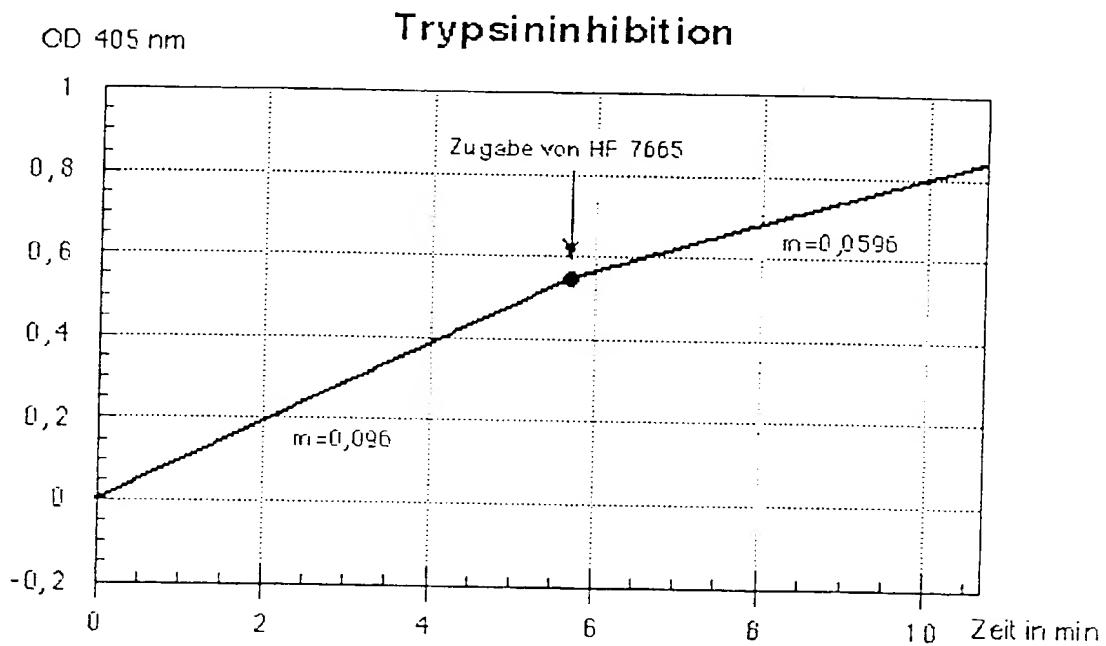
GAA	TCT	GTC	ATC	TGA	GGG	TAT	AAA	GAC	ATT	TCC	ACC	AAG	TTT	GAG	CCC	TCA	AAA	TGT	CCT
3424				3433			3442			3451			3460			3469			

Polyadenylierungssignal																			
GAT	TAC	AAT	GCT	GTC	TGT	CCA	ACT	GCC	TGT	TCA	<u>ATA</u>	<u>AAA</u>	GTA	AAC	TCA	GCA	GAA	AAA....	
3484				3493			3502			3511			3520			3529			

.....Poly(A)-Tail

6 / 6

Figur 3



09/582328

WO 99/33974

430 Rec'd PCT/PTO 23 JUN 2000
PCT/EP98/08424

1

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Wolf-Georg Forssmann
- (B) STRASSE: Feodor-Lynen-Str. 31
- (C) ORT: Hannover
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 30625

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Serin-Proteinase-Inhibitoren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 34

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 177 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
1 5 10 15

Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
20 25 30

Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
35 40 45

Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
50 55 60

Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
65 70 75 80

Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
85 90 95

Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
100 105 110

Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
115 120 125

Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
130 135 140

Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Val Arg
145 150 155 160

Ser Ile Val Ser Leu Met Gly Asn Thr Gly Arg Leu Thr Ser Asn Ser
 165 170 175

Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 922 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
 1 5 10 15

Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
 20 25 30

Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
 35 40 45

Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
 50 55 60

Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
 65 70 75 80

Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
 85 90 95

Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
 100 105 110

Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
 115 120 125

Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
 130 135 140

Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Asp Val
 145 150 155 160

Cys Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly Cys Thr
 165 170 175

Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly Asn
 180 185 190

Lys Cys Ala Met Cys Ala Glu Leu Phe Leu Lys Glu Ala Glu Asn Ala
 195 200 205

Lys Arg Glu Gly Glu Thr Arg Ile Arg Arg Asn Ala Glu Lys Asp Phe
 210 215 220

Cys Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe Cys Thr
 225 230 235 240

Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly Asn
245 250 255

Lys Cys Ala Leu Cys Ala Glu Ile Phe Lys Arg Arg Phe Ser Glu Glu
260 265 270

Asn Ser Lys Thr Asp Gln Asn Leu Gly Lys Ala Glu Glu Lys Thr Lys
275 280 285

Val Lys Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala
290 295 300

Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly
305 310 315 320

Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Val Tyr
325 330 335

Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg
340 345 350

Asn Lys Arg Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn
355 360 365

Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu
370 375 380

Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys
385 390 395 400

Ser Met Cys Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Lys Lys Lys
405 410 415

Lys Glu Gly Glu Ser Arg Asn Lys Arg Gln Ser Lys Ser Thr Ala Ser
420 425 430

Phe Glu Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg
435 440 445

Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys
450 455 460

Met His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln Gln Glu
465 470 475 480

Glu Arg Ala Arg Ala Lys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys
485 490 495

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg
500 505 510

Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Lys
515 520 525

Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys Leu Glu Glu Glu Lys Lys
530 535 540

Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val Glu Ala Glu Lys Val Lys Arg
545 550 555 560

Glu Ala Val Gln Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn
565 570 575

Gly Arg Leu Pro Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp
580 585 590

Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
595 600 605

Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
610 615 620

Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
625 630 635 640

Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
645 650 655

Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
660 665 670

Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Asp Gln Arg
675 680 685

Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Gln
690 695 700

Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
705 710 715 720

Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
725 730 735

Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
740 745 750

Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
755 760 765

Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
770 775 780

Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
785 790 795 800

Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
805 810 815

Glu Ala Ala Glu Lys Lys Arg Lys Arg Met Lys Thr Gly Ala Ile Gln
820 825 830

Glu Lys Gly Ala Ile Gln Glu Lys Gly Ala Met Thr Lys Arg Ile Cys
835 840 845

Val Val Asn Phe Glu Ala Cys Arg Glu Met Glu Ser Leu Ser Ala Pro
850 855 860

Glu Lys Ile Thr Leu Phe Glu Ala His Met Ala Arg Cys Thr Ser Ile
865 870 875 880

Asn Val Leu Cys Val Arg Ala Ser Leu Ile Glu Lys Leu Met Lys Glu
885 890 895

Lys Arg Lys Met Lys Arg Asn Gln Val Ala Ser Pro Gln Ile Met Gln
900 905 910

Arg Met Ser Ala Val Asn Phe Glu Thr Ile
915 920

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 55 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys
1 5 10 15

Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu
20 25 30

Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala Thr Cys Lys Met Ile Leu
35 40 45

Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln
50 55

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 68 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn Glu Tyr Arg
1 5 10 15

Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro
20 25 30

Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys
35 40 45

Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Lys Lys Lys Glu Gly
50 55 60

Glu Ser Arg Asn
65

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 748 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGCATGGAG	TGGACCTGTA	GGCGACTTGC	ATCGTCTTCA	ACATGAAGAT	AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC	TGCCCTTGGC	TCTTGCCTC	ATACAAGATG	CTGCCAGTAA	GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT	GCCATGAATT	TCAGGCATTT	ATGAAAAATG	GAAAACGTGTT	CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT	TTTTCAAAG	TCTTGATGGA	ATAATGTTCA	TCAATAAATG	TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC	TGGAAAAAGA	AGCAAAATCA	CAGAAGAGGG	CCAGGCATTT	AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA	CTGCCCAAC	AGAGCTGAAT	TGTGATGATT	TTAAAAAAAGG	AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA	TCTGTCTGA	TTATTATGAA	GCTGTTGTG	GCACAGATGG	GAAAACATAT	420
GACAACAGAT	GTGCACTGTG	TGCTGAGAAT	GCGAAAACCG	GGTCCCAAAT	TGGTGTAAAA	480
AGTGAAGGGG	AATGTAAGAG	CAGTAATCCA	GAGCAGGTGA	GGTCAATTGT	CAGCCTGATG	540
GGAAATACTG	GGAGGCTAAC	TTCAAATAGT	AAGTAGGTGC	TGTCCTCTTC	CTTCTTAGGT	600
GGGAGCCTTG	GAAGGAATTA	ATTCTTGCTT	TATGTGAAAT	GGAATACCCA	GTTACTGCC	660
ACTAATATGA	AAAAGCTAAT	TATAGTCTCT	GAAAACGGAT	CAGATTACTT	TGGTGGTTAA	720
GATCTTCAA	TCTATTGCTG	CTTTGTAT				748

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 3531 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGCATGGAG	TGGACCTGTA	GGCGACTTGC	ATCGTCTTCA	ACATGAAGAT	AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC	TGCCCTTGGC	TCTTGCCTC	ATACAAGATG	CTGCCAGTAA	GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT	GCCATGAATT	TCAGGCATTT	ATGAAAAATG	GAAAACGTGTT	CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT	TTTTCAAAG	TCTTGATGGA	ATAATGTTCA	TCAATAAATG	TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC	TGGAAAAAGA	AGCAAAATCA	CAGAAGAGGG	CCAGGCATTT	AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA	CTGCCCAAC	AGAGCTGAAT	TGTGATGATT	TTAAAAAAAGG	AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA	TCTGTCTGA	TTATTATGAA	GCTGTTGTG	GCACAGATGG	GAAAACATAT	420
GACAACAGAT	GTGCACTGTG	TGCTGAGAAT	GCGAAAACCG	GGTCCCAAAT	TGGTGTAAAA	480
AGTGAAGGGG	AATGTAAGAG	CAGTAATCCA	GAGCAGGTGA	TATGCAGTGC	TTTCGGCCC	540
TTTGTAGAA	ATGGAAGACT	TGGATGCACA	AGGGAAAATG	ATCCTGTTCT	TGGTCTGAT	600
GGGAAGACGC	ATGGCAATAA	GTGTGCAATG	TGTGCTGAGC	TGTTTTAAA	AGAAGCTGAA	660

AATGCCAAGC GAGAGGGTGA AACTAGAATT CGACGAAATG CTGAAAAGGA TTTTGCAAG 720
GAATATGAAA AACAAAGTGAG AAATGGAAGG CTTTTTGTA CACGGGAGAG TGATCCAGTC 780
CGTGGCCCTG ACGGCAGGAT GCATGGCAAC AAATGTGCC C TGTGTGCTGA AATTTCAAG 840
CGCGTTTT CAGAGGAAAA CAGTAAAACA GATCAAAATT TGGGAAAAGC TGAAGAAAAA 900
ACTAAAGTTA AAAGAGAAAAT TGTGAAACTC TGCAGTCAT ATCAAAATCA GGCAAAGAAT 960
GGAATACTTT TCTGTACCAAG AGAAAATGAC CCTATTGCGT GTCCAGATGG GAAAATGCAT 1020
GGCAACTTGT GTTCCATGTG TCAAGTCTAC TTCCAAGCAG AAAATGAAGA AAAGAAAAAG 1080
GCTGAAGCAC GAGCTAGAAA CAAAAGAGAA TCTGGAAAAG CAACCTCATA TGCAGAGCTT 1140
TGCAATGAAT ATCGAAAGCT TGTGAGGAAC GGAAAACCTG CTTGCACCAAG AGAGAACGAT 1200
CCTATTCAAGG GCCCAGATGG GAAAGTGCAC GGCAACACCT GCTCCATGTG TGAGGTTTT 1260
TTCCAAGCAG AAGAAGAAGA AAAGAAAAAG AAGGAAGGCG AATCAAGAAA CAAAAGACAA 1320
TCTAAGAGTA CAGCTTCCTT TGAGGAGTTG TGTAGTGAAT ACCGCAAATC CAGGAAAAAC 1380
GGACGGCTTT TTTGCACCAAG AGAGAATGAC CCCATCCAGG GCCCAGATGG GAAAATGCAT 1440
GGCAACACCT GCTCCATGTG TGAGGCCTTC TTTCAACAAG AAGAAAGAGC AAGAGCAAAG 1500
GCTAAAAGAG AAGCTGAAA GGAAATCTGC AGTGAATTTC GGGACCAAGT GAGGAATGGA 1560
ACACTTATAT GCACCAAGGGA GCATAATCCT GTCCGTGGAC CAGATGGCAA AATGCATGGA 1620
AACAAAGTGTG CCATGTGTGC CAGTGTGTTA AAACTTGAAG AAGAAGAGAA GAAAATGAT 1680
AAAGAAGAAA AAGGGAAAGT TGAGGCTGAA AAAGTTAAGA GAGAAGCAGT TCAGGAGCTG 1740
TGCAGTGAAT ATCGTCATTA TGTGAGGAAT GGACGACTCC CCTGTACCAAG AGAGAATGAT 1800
CCTATTGAGG GTCTAGATGG GAAAATCCAC GGCAACACCT GCTCCATGTG TGAAGCCTTC 1860
TTCCAGCAAG AAGCAAAAGA AAAAGAAAAGA GCTGAACCCA GAGCAAAAGT CAAAAGAGAA 1920
GCTGAAAAGG AGACATGCGA TGAATTCGG AGACTTTGC AAAATGGAAA ACTTTCTGC 1980
ACAAGAGAAA ATGATCCTGT GCGTGGCCCA GATGGCAAGA CCCATGGCAA CAAGTGTGCC 2040
ATGTGTAAGG CAGTCTTCCA GAAAGAAAAT GAGGAAAGAA AGAGGAAAGA AGAGGAAGAT 2100
CAGAGAAAATG CTGCAGGACA TGGTTCCAGT GGTGGTGGAG GAGGAAACAC TCAGGACGAA 2160
TGTGCTGAGT ATCGGAAACA AATGAAAAT GGAAGACTCA GCTGTACTCG GGAGAGTGAT 2220
CCTGTACGTG ATGCTGATGG CAAATCGTAC AACAAATCAGT GTACCATGTG TAAAGCAAAA 2280
TTGGAAAGAG AAGCAGAGAG AAAAATGAG TATTCTCGCT CCAGATCAAA TGGGACTGGA 2340
TCAGAACATCAG GGAAGGATAC ATGTGATGAG TTTAGAAGCC AAATGAAAAA TGGAAAACCTT 2400
ATCTGCACTC GAGAAAGTGA CCCTGTCCGG GGTCCAGATG GCAAGACACA TGGTAATAAG 2460
TGTACTATGT GTAAGGAAAA ACTGGAAAGG GAAGCAGCTG AAAAAGAGGAAAGT 2520
AAGACAGGGAG CAATACAGGA GAAAGGAGCA ATACAGGAGA AAGGAGCAAT GACAAAGAGG 2580
ATCTGTGTCG TGAATTCGA AGCATGCAGA GAAATGGAAA GCTTATCTGC ACCAGAGAAA 2640
ATAACCCTGT TCGAGGCCA TATGGCAAGA TGCACATCAA TAAATGTGCT ATGTGTCAGA 2700

GCATCTTGA TCGAGAAGCT AATGAAAGAA AAAAGAAAGA TGAAGAGAAA TCAAGTAGCA	2760
AGCCCTCAAA TAATGCAAAG GATGAGTGCA GTGAATTCG AAACTATATA AGGAACAATG	2820
AACTCATCTG CCCTAGAGAG AATGACCCAG TGCACGGTGC TGATGGAAAG TTCTATACAA	2880
ACAAGTGCTA CATGTGCAGA GCTGTCTTC TAACAGAAGC TTTGGAAAGG GCAAAGCTTC	2940
AAGAAAAAACC ATCCCATGTT AGAGCTCTC AAGAGGAAGA CAGCCCAGAC TCTTCAGTT	3000
CTCTGGATTG TGAGATGTGC AAAGACTACC GAGTATTGCC CAGGATAGGC TATCTTGTC	3060
CAAAGGATTAAAGCCTGTC TGTGGTGACG ATGGCCAAAC CTACAACAAT CCTTGCATGC	3120
TCTGTCATGA AAACCTGATA CGCCAAACAA ATACACACAT CCGCAGTACA GGGAAAGTGTG	3180
AGGAGAGCAG CACCCAGGA ACCACCGCAG CCAGCATGCC CCCGTTGAC GAATGACAGG	3240
AAGATTGTTG AAAGCCATGA GGGAAAAAAT AAACCCAGT TTTGAATCAC CTACCTTCAC	3300
CATCTGTATA TACAAAGAAT TTTTCGGAGC TTGTTTATT TGCTATAGAA AACAAATACAG	3360
AGCTTTGGG AATGGAATCA CTGATTTCA GTCTTTCCA TTTCTTCCT CCTAGAATCT	3420
GTGATCTGAG GGTATAAAGA CATTCCACC AAGTTTGAGC CCTCAAAATG TCCTGATTAC	3480
AATGCTGTCT GTCCAATGCT GTGTTCAATA AAAGTAAACT CAGCAGAAAA A	3531

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn Gly Arg Leu Pro
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln Asn Gly Lys Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala Lys Asn Gly Ile Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

Asn Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly Lys Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15
Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15
Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

Thr Arg Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15
Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly
1 5 10 15
Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp Gly Lys Ile His Gly
1 5 10 15
Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15
Asn Leu

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15
Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly
1 5 10 15
Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr Asn
1 5 10 15
Asn Gln

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15
Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

Ala Thr
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

Ala Leu
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

Ala Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

Ser Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

Thr Met
1